

Dissertação | Artigo de revisão bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina

HEPATITE ALCOÓLICA

Tiago Carvalheira Corte Real Oliveira

Orientadora

Prof.^a Dra. Isabel Maria Teixeira de Carvalho Pedroto

Tiago Carvalheira Corte Real Oliveira

Nº aluno: 199800895

Mestrado Integrado em Medicina – 6º Ano Profissionalizante

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Universidade do Porto

Endereço eletrónico: tiagocortereal@gmail.com

HEPATITE ALCOÓLICA

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina
submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar

Orientadora:

Prof.^a Dra. Isabel Maria Teixeira de Carvalho Pedroto

Categoria:

Professora Associada Convidada

Especialista em Gastroenterologia

Diretora do Serviço de Gastroenterologia

Afiliação:

Centro Hospitalar do Porto

LISTA DE ABREVIATURAS

AASLD- *American Association for the Study of Liver Disease*

ABIC- Idade-Bilirrubina-INR-Creatinina

AHHS- *Score* Histológico da Hepatite Alcoólica

ALT- Alanina Aminotransferase

AST- Aspartato Aminotransferase

CHC- Carcinoma Hepatocelular

CHEs- Células Hepáticas Estreladas

CT- Corticoterapia

DHA- Doença Hepática Alcoólica

EASL- *European Association for the Study of the Liver*

FD- Função Discriminativa de Maddrey

GASH- *Score* de Glasgow da Hepatite Alcoólica

GGT- Gama-Glutamil Transpeptidase

HA- Hepatite Alcoólica

IL- Interleucina

INR- *International Normalized Ratio*

LPS- Lipopolissacarídeos Bacterianos

MELD- *Model for End-Stage Liver Disease*

ML- Modelo de Lille

NAC- N-acetilcisteína

NET- Nutrição Entérica Total

SHR- Síndrome Hepatorrenal

TC- Tomografia Computadorizada

TDC- Transferrina Deficiente em Hidratos de Carbono

TLR4- *Toll-like receptor 4*

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral α

TP- Tempo de Protrombina

VHC- Vírus da Hepatite C

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Consumo <i>per capita</i> no mundo, na população com mais de 15 anos, em litros de álcool puro, em 2005	4
Figura 2. História natural da doença hepática alcoólica	7
Figura 3. Mecanismos da inflamação na doença hepática alcoólica	9
Figura 4. Achados histológicos na hepatite alcoólica	12
Figura 5. Achados histológicos incluídos no <i>score</i> histológico da hepatite alcoólica	17
Figura 6. Algoritmo de tratamento da esteato-hepatite alcoólica	23

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Scores de prognóstico da hepatite alcoólica	15
Tabela 2. O Modelo de Lille.....	16
Tabela 3. AHHS para estratificação de prognóstico na hepatite alcoólica	17

ÍNDICE

Lista de abreviaturas.....	iii
Índice de figuras	iv
Índice de tabelas.....	v
Índice.....	1
Resumo	2
Abstract	3
Introdução.....	4
Epidemiologia	5
Espectro, fatores de risco e comorbilidades.....	5
Fisiopatologia	7
Apresentação Clínica.....	10
Diagnóstico.....	10
Diagnóstico clínico e laboratorial	10
Diagnóstico histológico.....	12
Imagiologia.....	13
Prognóstico.....	13
Tratamento	18
Medidas gerais.....	18
Corticoterapia.....	18
Antagonismo do TNF- α	20
N-acetilcisteína.....	21
Outras terapias.....	21
Transplante hepático.....	22
Conclusão.....	24
Referências bibliográficas	26

RESUMO

A doença hepática alcoólica é uma consequência primária do uso excessivo e prolongado do álcool. O seu espectro é bastante variável, mesmo dentro do seu *continuum* evolutivo que engloba a esteatose, esteato-hepatite, fibrose progressiva, cirrose hepática e o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular.

A esteato-hepatite alcoólica é um paradigma desse facto, pois cursa desde formas ligeiras (muitas vezes sem sinais ou sintomas específicos de patologia hepática e apenas com tradução histológica) até um quadro clínico grave, por falência hepática aguda, com uma mortalidade que chega aos 50-60%, que se designa por hepatite alcoólica. Este amplo espectro de apresentação dificulta o seu diagnóstico, fazendo com que a hepatite alcoólica tenda a ser subvalorizada e subdiagnosticada pelos clínicos, desconhecendo-se, por isso, a sua real incidência.

As últimas *guidelines* da *European Association for the Study of the Liver* e da *American Association for the Study of Liver Disease* recomendam a realização de biopsia hepática para o diagnóstico histológico da doença hepática alcoólica; no entanto, está indicada apenas nas situações mais graves de hepatite alcoólica ou quando há incerteza no diagnóstico.

Existem vários *scores* disponíveis para avaliar a gravidade do quadro e estabelecer o prognóstico — a Função Discriminativa de Maddrey modificada (o mais utilizado), o *score Model for End-stage Liver Disease*, o *score* de Glasgow da Hepatite Alcoólica, o *score* ABIC (Idade, bilirrubina, INR, creatinina) e, mais recentemente, o *score* Histológico da Hepatite Alcoólica — e para avaliar a resposta ao tratamento — o *score* de Lille.

As formas menos severas de hepatite alcoólica respondem, frequentemente, à abstinência de álcool. Presentemente, a corticoterapia e a pentoxifilina permanecem a base do tratamento farmacológico da hepatite alcoólica severa em doentes com Função Discriminativa de Maddrey acima de 32.

O transplante hepático, em doentes que não respondem à terapêutica farmacológica, é uma opção possível para a hepatite alcoólica severa, sendo raramente utilizado devido ao período exigível de 6 meses de abstinência de álcool.

Palavras-chave: Doença hepática alcoólica; Hepatite alcoólica; Função discriminativa de Maddrey; MELD; GAHS; Corticoterapia na hepatite alcoólica; Pentoxifilina; Transplante hepático

ABSTRACT

Alcoholic liver disease is a primary consequence of excessive and prolonged alcohol use. The spectrum of alcoholic liver disease is highly variable, even within the evolutionary continuum that encompasses steatosis, steatohepatitis, progressive fibrosis, liver cirrhosis and the development of hepatocellular carcinoma.

The alcoholic steatohepatitis is a paradigm of this fact, as it progresses from mild forms (often without specific signs or symptoms of liver disease and only with histologic repercussion) to a severe clinical condition of acute liver failure, with a mortality rate that reaches 50-60%, known as alcoholic hepatitis. This wide spectrum in presentation turns the diagnosis more difficult, making the alcoholic hepatitis underappreciated and underdiagnosed by clinicians, leaving its real incidence unknown.

The latest guidelines of the European Association for the Study of the Liver and of the American Association for the Study of Liver Disease recommend liver biopsy for histologic diagnosis of alcoholic liver disease; however, it is indicated for the most serious situations of alcoholic hepatitis or when the diagnosis is uncertain.

There are several scores available to assess the severity and prognosis — the modified Maddrey's Discriminant Function (the most used), the Model for End-stage Liver Disease score, the Glasgow Alcoholic Hepatitis score, the ABIC score (age, bilirubin, INR, creatinine) and, more recently, the Alcoholic Hepatitis Histologic score — and to assess response to treatment — the Lille score.

The less severe forms of alcoholic hepatitis often respond to abstinence from alcohol. Presently, pentoxifylline and corticosteroids remain the basis of the pharmacological treatment of severe alcoholic hepatitis in patients with Maddrey's Discriminant Function above 32.

Liver transplantation in patients who do not respond to pharmacological therapy is a possible option for severe alcoholic hepatitis, being rarely used due to the required period of 6 months of abstinence from alcohol.

Keywords: Alcoholic liver disease; Alcoholic hepatitis; Maddrey's discriminant function; MELD; GAHS; Steroids in alcoholic hepatitis; Pentoxifylline; Liver transplantation

INTRODUÇÃO

O abuso de álcool é a principal causa de comorbidade e morte prematura⁽¹⁾, sendo a Europa a região do mundo com o maior consumo. Em Portugal, o consumo *per capita* é dos mais elevados deste continente, tendo-se situado, em 2005, em 14,6 L de álcool puro (média europeia de 12,2 L).⁽²⁾

As múltiplas disfunções hepáticas com etiologia alcoólica são coletivamente referidas como doença hepática alcoólica (DHA). A DHA apresenta um largo espectro clínico, desde a esteatose até formas mais severas de insuficiência hepática, incluindo a hepatite alcoólica (HA), a cirrose e o carcinoma hepatocelular (CHC).⁽³⁾

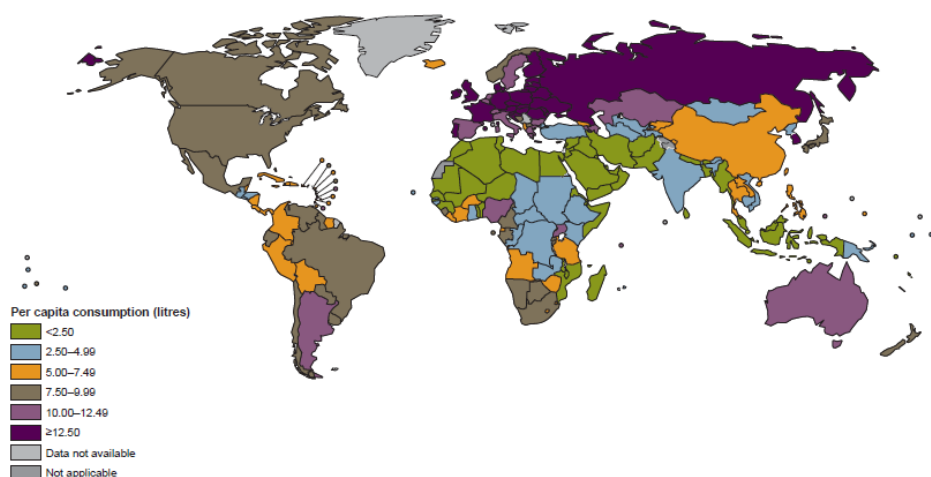


Figura 1. Consumo *per capita* no mundo, na população com mais de 15 anos, em litros de álcool puro, em 2005 ⁽²⁾

O termo “hepatite alcoólica aguda” só foi utilizado pela primeira vez por Beckett, em 1961, apesar de existirem vários relatos prévios de icterícia após episódios de consumo excessivo de álcool.⁽⁴⁾ Mais recentemente, o termo “aguda” passou a ser abandonado, pois, na maior parte dos casos, representa uma exacerbação da doença crônica subjacente - a DHA.⁽⁵⁾

A quantidade consumida de álcool capaz de induzir HA não é conhecida. Contudo, na prática, a maioria destes doentes tem uma ingestão de álcool superior a 100 g/d (o correspondente a 6-7 bebidas por dia, cada uma contendo 13-15 g de álcool), sendo comum a ingestão de 150-200 g/d.⁽⁶⁾ Apesar disto, os clínicos devem considerar que qualquer pessoa estará em risco de desenvolver DHA se tiver um consumo superior a 30-50 g/d de álcool por um período superior a 5-10 anos. Contudo, a doença não se desenvolve em todos os indivíduos que apresentem este padrão de consumo. Cerca de 90% a 100% dos indivíduos com consumo pesado têm esteatose, 10 a 35% têm HA e 8 a 20% progridem para cirrose alcoólica.⁽⁷⁾

EPIDEMIOLOGIA

A incidência exata da HA é desconhecida e a sua verdadeira prevalência é difícil de estimar dado que esta entidade pode ser completamente assintomática, permanecendo, por isso, muitas vezes subdiagnosticada.⁽⁸⁾

Recentemente, na Dinamarca, estimou-se uma incidência anual de 46 casos/1.000.000 em homens e de 34/1.000.000 em mulheres, valores que têm apresentado uma tendência de aumento crescente.⁽⁹⁾

Nos EUA, em 2007, a HA foi responsável por 0,71% de todas as admissões hospitalares, com uma mortalidade intra-hospitalar de 6,8%. Esta taxa é mais alta do que a mortalidade por DHA (0,0044%) e superior à observada na infeção pelo vírus da hepatite C (0,0029%), demonstrando, assim, a severidade desta manifestação hepática induzida pelo álcool.⁽¹⁰⁾

A HA é a doença do espectro da DHA mais grave, com uma mortalidade aos 6 meses superior a 40%.⁽¹¹⁾ A taxa de mortalidade varia com a severidade da doença, chegando aos 20% nas formas ligeiras e aos 30 a 60% nas formas severas. A mortalidade não tem vindo a diminuir de forma consistente ao longo do tempo e não se observam grandes avanços no conhecimento da imunopatologia da doença que possa ser utilizado como base para novos alvos terapêuticos.⁽¹²⁾

ESPECTRO, FATORES DE RISCO E COMORBILIDADES

A esteatose, uma resposta precoce ao consumo de álcool, é caracterizada pela acumulação de lípidos (sobretudo triglicerídeos, fosfolípidos e ésteres de colesterol) no hepatócito e desenvolve-se na maioria (mais de 90%) dos consumidores pesados.⁽¹³⁾

Curiosamente, apenas 10-20% dos consumidores pesados desenvolvem formas mais severas de DHA, como fibrose e cirrose, sugerindo que outros fatores estarão envolvidos na etiologia da doença.⁽¹⁴⁾ Foram identificados vários fatores de risco para a doença que incluem: idade, género, obesidade, padrão de consumo de álcool, fatores dietéticos, fatores genéticos e fatores ambientais.

✓ Idade - A idade de apresentação da HA é entre os 40 e 50 anos, sendo que a maioria dos casos ocorre antes dos 60 anos;

✓ Género - O risco aumentado nas mulheres está bem documentado e resulta dos baixos níveis de desidrogenase alcoólica, da maior percentagem de gordura corporal e da presença de estrogénios;⁽¹⁵⁾

✓ Raça e etnia - o desenvolvimento de cirrose e a taxa de mortalidade por esta doença são mais altos nos afroamericanos e hispânicos, relativamente aos caucasianos;⁽¹⁶⁾

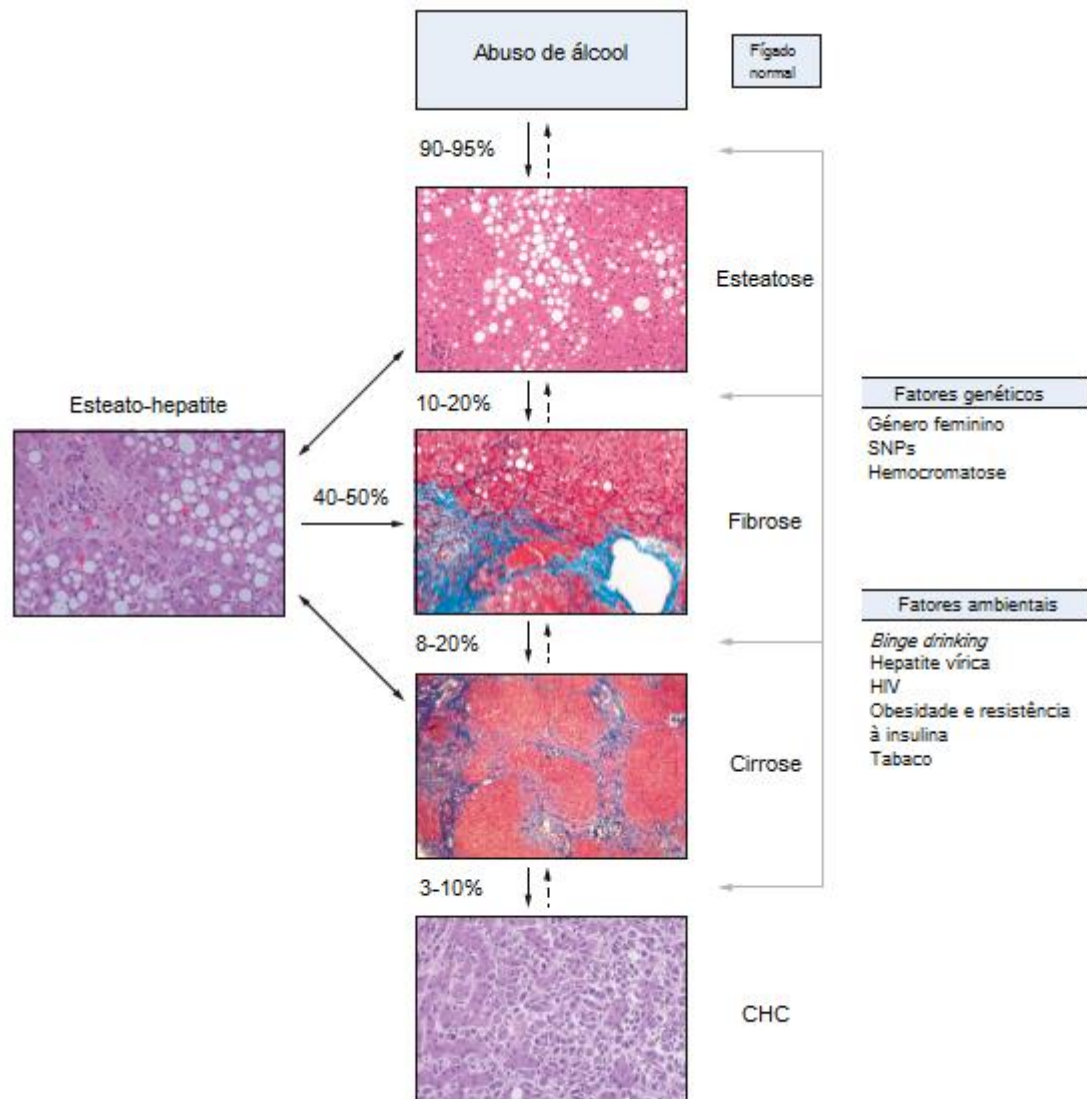
✓ Obesidade - A presença de obesidade de longa duração é um fator de risco independente para doença hepática e cirrose em alcoólicos, aumentando a severidade da DHA em todos os estádios, incluindo esteatose, HA e cirrose;⁽¹⁷⁾

✓ Padrão de consumo - Os consumidores diários ou frequentes, que iniciam o consumo em idades precoces, apresentam um risco aumentado de desenvolvimento de formas mais severas de DHA comparativamente àqueles com padrão *binge drinking*.⁽¹⁸⁾ O *binge drinking*, definido como a ingestão de ≥ 5 bebidas alcoólicas num episódio único, é referido em cerca de 28% dos indivíduos com história de abuso de álcool.⁽¹⁹⁾ Segundo um estudo realizado na Dinamarca, a probabilidade de desenvolver doença hepática é maior com a ingestão de cerveja e bebidas espirituosas do que com vinho;⁽²⁰⁾

✓ Fatores dietéticos - A maioria dos doentes com HA estão desnutridos e o risco de morte está intimamente relacionado com o grau de desnutrição.⁽²¹⁾ A mortalidade aumenta proporcionalmente à extensão da desnutrição, aproximando-se dos 80% nos doentes com desnutrição severa (em comparação com menos de 50% naqueles com ingestão calórica adequada).⁽²²⁾ As deficiências em micronutrientes, como a vitamina A ou E, podem também agravar a doença hepática;⁽²³⁾

✓ Fatores genéticos - Os fatores genéticos também podem influenciar a suscetibilidade à DHA avançada, mas existem poucos dados disponíveis. A prevalência de alcoolismo é mais elevada em crianças adotadas de pais alcoólicos e em gémeos monozigóticos comparativamente aos dizigóticos.⁽²⁴⁾ Os polimorfismos de alguns genes que codificam enzimas antioxidantes, citoquinas e outros mediadores inflamatórios parecem também contribuir.⁽²⁵⁾ Recentemente, alguns estudos indicaram que as variações no gene *patatin-like phospholipase 3* (PNPLA3) facilitavam o desenvolvimento de cirrose hepática em indivíduos de raça caucasiana;⁽²⁶⁾

✓ Fatores ambientais - A ingestão alcoólica de longa duração tem efeitos sinérgicos com as infeções pelos vírus da hepatite B, C e/ou da imunodeficiência humana, doença hepática não-alcoólica e distúrbios como hemocromatose, promovendo a aceleração da progressão da doença hepática;⁽²⁷⁾



SNPs- Polimorfismos de nucleotídeo único

Figura 2. História natural da doença hepática alcoólica. O espectro da doença hepática alcoólica compreende a esteatose, esteato-hepatite, fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular. Fatores ambientais e genéticos modificam a progressão da doença.⁽⁵⁾

FISIOPATOLOGIA

A HA é uma síndrome caracterizada pela inflamação do fígado e lesão hepatocelular.⁽¹¹⁾ Existem muitos fatores que contribuem para esta inflamação:

✓ Hepatotoxicidade do álcool

Nos hepatócitos, o etanol é primariamente metabolizado em acetaldeído pela desidrogenase alcoólica no citosol, pelo citocromo P450 nos microsomas e pela catalase nos peroxissomas. Este metabolismo gera espécies reativas de oxigênio e causa peroxidação lipídica, depleção de glutathiona mitocondrial e depleção de S-adenosilmetionina. Todos estes produtos

sensibilizam os hepatócitos. O acetaldeído é rapidamente metabolizado em acetato pela aldeído desidrogenase, na mitocôndria. Apesar de o acetato não ser diretamente hepatotóxico, crê-se que este regula a resposta inflamatória nos doentes com HA via supra-regulação de citocinas pró-inflamatórias nos macrófagos.⁽²⁸⁾

✓ **Apoptose do hepatócito**

A apoptose do hepatócito é uma característica patológica importante da DHA. A apoptose resulta de múltiplos mecanismos, incluindo a hepatotoxicidade mediada pelo etanol, indução do *stress* oxidativo, inibição de genes de sobrevivência (c-Met) e indução de moléculas de sinalização pró-apoptóticas – o fator de necrose tumoral α (TNF- α) e o ligando Fas.⁽²⁹⁾

✓ **Ativação da imunidade inata**

O consumo de álcool causa um aumento da permeabilidade intestinal e translocação de lipopolissacarídeos bacterianos (LPS) do intestino para o fígado.⁽³⁰⁾ Nas células de Kupffer, o LPS interage com o *Toll-like receptor 4* (TLR4) para ativar a via de sinalização MyD88-independente (TRIF/IRF-3), conduzindo à produção de *stress* oxidativo e citocinas pró-inflamatórias que causam lesão hepatocelular, como o TNF- α .⁽³¹⁾ O consumo de álcool também ativa o complemento C3 e C5, que subsequentemente ativa as células de Kupffer ao estabelecer ligação com os seus recetores nessas células. A ativação do complemento é seguida pela produção de TNF- α e, conseqüentemente, indução de dano hepático.⁽³²⁾ Contudo, a ativação do TLR4 e dos fatores do complemento induzem as células de Kupffer a produzir citocinas hepatoprotetoras como a interleucina (IL)-6 e citocinas anti-inflamatórias como a IL-10. Estas citocinas ativam o STAT3 nos hepatócitos e macrófagos/células de Kupffer, prevenindo a lesão hepática relacionada com o álcool e inflamação.⁽³¹⁾ Coletivamente, a ativação de componentes do sistema imune inato, se por um lado é precursora de lesão hepática induzida pelo álcool, por outro induz respostas hepatoprotetoras, regenerativas e anti-inflamatórias.

✓ **Ativação da imunidade adaptativa**

Os doentes com HA apresentam um aumento dos níveis circulantes de anticorpos contra adutos da peroxidação lipídica e das células T no fígado, indicando ativação do sistema imune adaptativo, que estará envolvido na patogénese da DHA, incluindo a HA. O consumo de longa duração de álcool aumenta o *stress* oxidativo, que gera produtos da peroxidação lipídica como o malondialdeído e 4-hidroxinonenal. Estes compostos podem modificar muitas proteínas, induzindo a formação de adutos proteicos que servem de antígenos para a ativação da resposta imune adaptativa. Contudo, o mecanismo exato pelo qual a resposta imune adaptativa induz dano hepatocelular e inflamação na HA não é conhecido.⁽³³⁾

✓ Infiltração por neutrófilos

A infiltração do parênquima hepático por neutrófilos é uma característica proeminente da HA. No fígado, a supra-regulação da IL-8, CXCL1 e IL-17 contribui para esta infiltração e sua intensidade.⁽³⁴⁾ A IL-17, que está aumentada nos doentes com HA, não apenas induz o recrutamento de neutrófilos, mas também estimula as células hepáticas estreladas (CHes) a produzirem IL-8 e CXCL1, sendo este acontecimento seguido de indução da infiltração por neutrófilos.⁽³⁵⁾ Para além disso, a IL-8 e CXCL1 são secretados pelas CHes ativadas e células de Kupffer, que podem promover o recrutamento de neutrófilos. Ainda mais, muitas outras quimiocinas (por exemplo, CXCL5, CXCL6, CXCL4) e citocinas (por exemplo TNF- α , IL-1, osteopontina) estão marcadamente supra-reguladas e podem promover a infiltração de neutrófilos durante a progressão da HA.⁽³⁴⁾

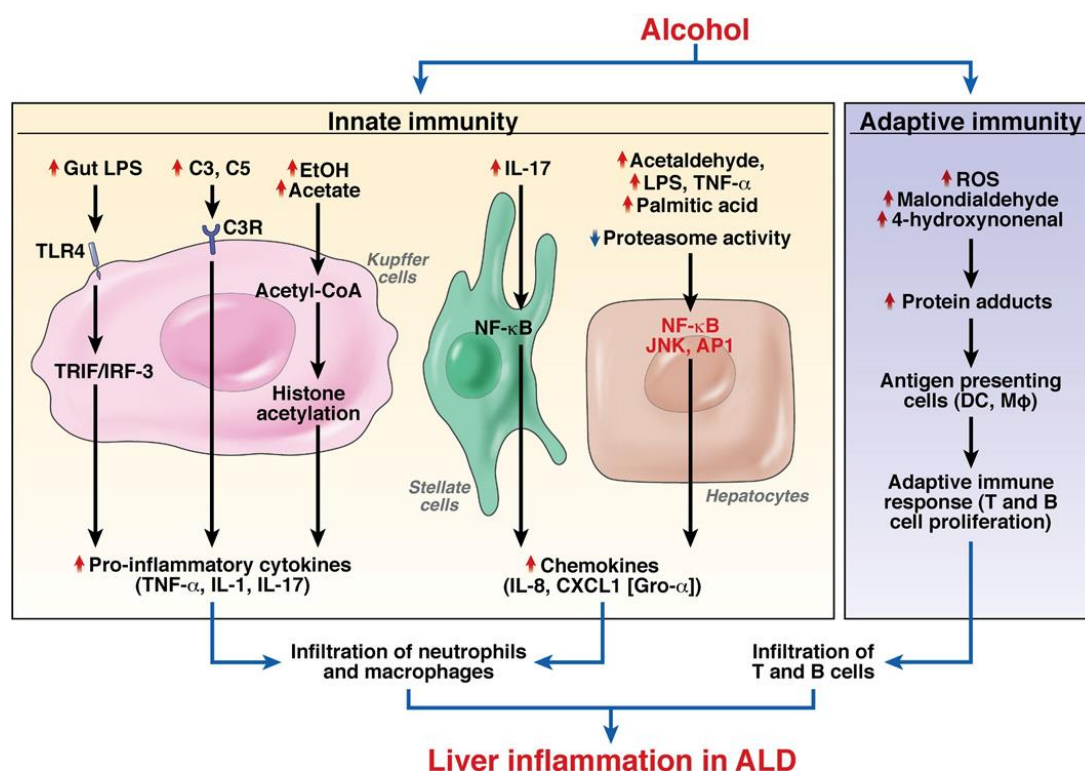


Figura 3. Mecanismos da inflamação na doença hepática alcoólica. (1) Ativação do sistema imune inato. (2) Ativação do sistema imune adaptativo.⁽³⁾

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A apresentação clínica desta entidade é muito variável. É importante diferenciar a HA ligeira, que cursa com discreta elevação das transaminases séricas e sem qualquer compromisso na função hepática, da HA severa. Enquanto na HA ligeira os sintomas podem ser inespecíficos e ligeiros, podendo incluir febre, anorexia, perda ponderal, dor, distensão abdominal, náuseas e vômitos,⁽³⁶⁾ a HA severa é clinicamente caracterizada pelo início recente de icterícia e sinais clínicos e bioquímicos de disfunção hepática. Nos casos severos, a HA pode conduzir a descompensação hepática como ascite, hemorragia varicosa, síndrome hepatorenal (SHR), encefalopatia hepática e sépsis com consequente falência multiorgânica.⁽³⁷⁾

Ao exame físico, podem ser observados estigmas de doença hepática como aranhas vasculares, eritema palmar, lábios gretados, ginecomastia e hepatomegalia. Muitos doentes mostram sinais clínicos de desnutrição como atrofia muscular, fadiga, fraqueza, diarreia e, muitas vezes, perda de peso como resultado de cirrose hepática.⁽³⁸⁾ A hipertrofia da parótida e a contractura de Dupuytren são achados típicos mas não específicos da DHA.⁽³⁹⁾

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de HA, para além de exigir um alto nível de suspeição, é estabelecido a partir da história clínica, exame físico e testes laboratoriais. Mesmo assim, o diagnóstico clínico falha em cerca de 10 a 15% destes doentes. Dado que não existe nenhum teste específico que confirme o diagnóstico de HA, a sua presença deve ser considerada em todos os doentes que se apresentem com icterícia de instalação rápida, no contexto de consumo pesado de álcool e no qual não se identifique outra etiologia de icterícia.⁽⁴⁰⁾

✓ Diagnóstico clínico e laboratorial

Habitualmente, o ratio Aspartato aminotransferase/ Alanina aminotransferase (AST/ALT) é aproximadamente 2:1.⁽⁴¹⁾ O aumento da AST sobre a ALT relaciona-se com uma deficiência de piridoxina (vitamina B6) e dano mitocondrial induzidos pelo álcool, mas pode também apenas refletir a presença de cirrose.⁽⁴²⁾ Nos casos severos, a AST sérica está tipicamente elevada 2 a 6 vezes o limite superior do normal. Os níveis de ALT acima de 200 IU/L ou de AST acima de 500 IU/L são pouco comuns na HA e sugerem uma etiologia diferente.⁽⁴¹⁾

A hiperbilirrubinemia é um aspeto central da HA comparativamente a outras causas de descompensação de DHA e está correlacionada com o grau de envolvimento hepático, sendo

incluída nos *scores* para estratificação da severidade da doença. Contudo, a hiperbilirrubinemia pode ser de difícil interpretação pois está muitas vezes associada a sépsis e à síndrome de resposta inflamatória sistémica.⁽⁴³⁾

A gama-glutamil transpeptidase (GGT), apesar de avaliada em vários estudos, não se mostra útil dado ter baixas sensibilidade e especificidade no diagnóstico de abuso de álcool.⁽⁴⁴⁾

A medição da transferrina deficiente em hidratos de carbono (TDC) é outro instrumento para o diagnóstico de DHA. A sensibilidade e especificidade, para um consumo de álcool significativo, estão na ordem dos 60-70% e dos 80-90%, respetivamente. Infelizmente, os níveis de TDC mostram-se elevados na sépsis, anorexia nervosa e doença das vias respiratórias, limitando a sua utilização. Por outro lado, os níveis de TDC são baixos nos doentes com sobrecarga de ferro.

A maior parte dos doentes com HA tem algum grau de coagulopatia com um aumento do *International Normalized Ratio* (INR) e um tempo de protrombina (TP) prolongado, indiciando disfunção hepática e/ou baixas contagens de plaquetas devido a esplenomegalia provocada pela hipertensão portal.⁽⁴¹⁾

A contagem de leucócitos pode ser útil no diagnóstico de HA. Hardy e col. realizaram uma análise multivariada de dados laboratoriais de 58 doentes com o diagnóstico clínico de HA. Dos 58, 43 tiveram confirmação histológica do diagnóstico enquanto 15 tinham cirrose sem HA. Foram associadas duas medidas laboratoriais ao diagnóstico histológico de HA: a contagem de leucócitos e de plaquetas. O aumento dos leucócitos é causado pela hepatite e geralmente acompanha uma infiltração neutrofílica do tecido hepático. O *cut-off* para a contagem da linha branca, no diagnóstico de HA, foi $>10,75 \times 10^3/\text{mm}^3$ (sensibilidade de 65% e especificidade de 93%). O *cut-off* recomendado para as plaquetas, no diagnóstico de HA, foi $>147,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ (sensibilidade de 56% e especificidade de 93%). A utilização combinada dos dois *cut-offs* teria, segundo este estudo, uma especificidade de 100%.⁽⁴⁵⁾

Um achado típico nos doentes com HA é um quadro consumptivo devido à malnutrição severa que se reflete na atrofia muscular, nos níveis de albumina sérica baixos, nos corpos cetónicos urinários (tradutores de um balanço nitrogenado negativo) e nos défices de vitamina B, C, E, retinóides e zinco.⁽³⁷⁾ Alguns doentes com hipovitaminose A referem cegueira noturna devido à depleção de retinol.⁽³⁹⁾

As manifestações extra-hepáticas da toxicidade do álcool incluem a polineuropatia, a cardiomiopatia, podendo a pancreatite crónica estar presente.⁽⁴⁶⁾ Um sinal preditivo de mau prognóstico é a presença de disfunção renal, particularmente quando progressiva, sinalizando uma iminente SHR.⁽⁴⁷⁾

✓ Diagnóstico histológico

A biopsia hepática é útil na confirmação do diagnóstico da HA e é recomendada nas últimas *guidelines* da *American Association for the Study of Liver Disease* (AASLD) e da *European Association for the Study of the Liver* (EASL), contudo não é mandatória. A sua realização deve estar reservada para as situações mais graves de HA ou quando há incerteza no diagnóstico.^{(5,}

⁴⁸⁾ As biopsias podem ser realizadas por via percutânea ou transjugular, sendo a última particularmente indicada nos doentes com coagulopatia ou ascite.⁽³⁹⁾

Os achados histológicos clássicos da HA incluem esteatose, inflamação, balonização dos hepatócitos, degeneração espumosa e necrose.⁽⁴⁹⁾

A maioria dos doentes com HA apresentam esteatose significativa, de mais de 30% dos hepatócitos, e revelam fibrose perivenular (em oposição à fibrose periportal da hepatite vírica crónica). A HA é caracterizada por infiltrados de neutrófilos, que consistem em células polimorfonucleares e mononucleares, que frequentemente circundam inclusões eosinófilas denominadas corpos de Mallory-Denk. Estes podem estar presentes em mais de 65% dos doentes com HA, e assim como a esteatose, não são específicos da HA, nem necessários para o seu diagnóstico. Para além disso, o grau de esteatose não é diretamente proporcional ao grau de severidade da HA.

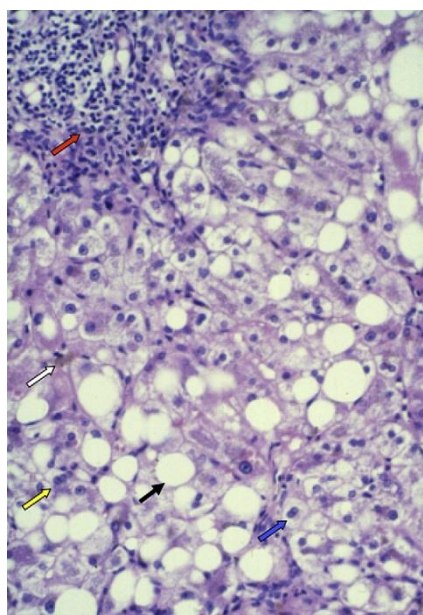


Figura 4. Achados histológicos na hepatite alcoólica (ampliação de 40x). Os achados típicos incluem esteatose (seta preta), colestase (seta branca), infiltrado linfocítico periportal (seta vermelha) e hepatócitos balonizados e infiltrado de neutrófilos (seta amarela)⁽³⁹⁾

A esteato-hepatite, com reação ductal periportal e colestase, é muitas vezes observada na HA severa e bastante específica da ingestão de álcool. As megamitocôndrias, observadas por rotina ao exame histológico nos doentes com HA, podem estar associadas a formas mais ligeiras de HA, a uma incidência mais baixa de cirrose e menos complicações, com sobrevivência a longo prazo satisfatória.⁽⁴¹⁾

Além disso, encontra-se frequentemente deposição de colagénio fibrilar segundo um padrão de “cerca de galinheiro” (*Chicken wire*).⁽³⁹⁾

✓ Imagiologia

As técnicas de imagem fazem parte do estudo da HA, contudo, a ecografia, a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética são meramente complementares.⁽³⁹⁾

Foram descritos achados ultrassonográficos, como os ramos arteriais intra-hepáticos dilatados com trajeto venoso portal adjacente, conduzindo ao chamado “sinal do canal pseudoparalelo”, que é atribuível ao etanol *per se*. Este sinal foi descrito em 90% dos doentes com HA e em 23% de doentes com outras patologias relacionadas com o álcool, bem como em doentes com ingestão acentuada de etanol sem qualquer dano hepático.⁽⁵⁰⁾

A elastografia hepática transitória pode ajudar no estadiamento da fibrose hepática na DHA, mas varia consideravelmente com a elevação das enzimas hepáticas e com a colestase, pelo que seria necessário refinar os algoritmos clínicos para excluir estes fatores confundidores.⁽³⁹⁾

Existem poucos dados relativamente aos achados na TC, mas foi descrita uma aparência “pseudotumoral” atribuível à intensa hiperplasia focal regenerativa.⁽⁵⁰⁾

PROGNÓSTICO

A hepatite alcoólica permanece uma condição *life-threatening* da DHA, sendo frequente na prática clínica. Apesar da prevalência desta condição, a sua abordagem continua a ser um tanto controversa. Foram criados vários *scores* de prognóstico passíveis de identificar os doentes que apresentam um risco elevado de morte, 1 a 2 meses após a hospitalização.⁽⁵⁾

A Função Discriminativa de Maddrey (FD), descrita originalmente em 1978 e modificada em 1989, foi o primeiro *score* específico para a HA, desenhado com o objetivo de determinar a severidade da doença e selecionar os doentes candidatos a corticoterapia (CT).⁽⁵¹⁾ Desde então, a FD tem sido utilizada na maioria dos estudos clínicos, que aplicam o *cut-off* de 32 para definição de doença severa e para instituição da terapêutica.⁽⁵²⁾ Este *cut-off* é baseado no ensaio inicial realizado por Maddrey e col., no qual os doentes com *score* ≥ 32 apresentavam

uma mortalidade superior a 50%.⁽⁵³⁾ O cálculo da FD é realizado com base nos níveis séricos de bilirrubina e do TP, mas negligencia a idade ou a função renal, parâmetros que podem ser importantes nos doentes com SHR.⁽³⁷⁾

O *score* de Glasgow da hepatite alcoólica (GAHS) foi também desenvolvido especificamente para a HA, com o propósito de prever a sobrevivência aos primeiro e terceiro meses. No primeiro estudo, utilizou como variáveis a idade, a contagem de leucócitos, a ureia, a bilirrubina sérica e o INR, tendo sido todos associados, de forma independente, a um mau prognóstico. A validação independente, num segundo estudo coorte, confirmou a sua utilidade na predição da mortalidade a curto prazo (28 dias) e a médio prazo (84 dias), independentemente do diagnóstico ter sido clínico ou histológico. O GAHS derivou de uma população de 241 doentes e foi validado numa população de 195 doentes no Reino Unido. Na sua descrição original, mostrou ser estatisticamente superior à FD.⁽⁵⁴⁾ Estudos posteriores verificaram que doentes com GASH ≥ 9 poderiam beneficiar de tratamento com CT, enquanto aqueles com GASH < 9 não teriam alteração do prognóstico com a CT, mesmo com FD ≥ 32 .⁽⁵⁵⁾

O *score Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) foi inicialmente desenvolvido para permitir a alocação de doentes para transplante hepático, mas também tem sido utilizado para orientar a decisão de instituir CT em doentes com HA. Os parâmetros utilizados no cálculo do *score* MELD incluem os níveis séricos de bilirrubina, INR e creatinina sérica.^(56, 57) O *cut-off* do *score* MELD, para identificar doentes com mau prognóstico, tem uma ampla variação, entre os 11 e os 30.5, dependendo de vários fatores como o *timing* do cálculo ou a versão do *score*. Contudo, quando utilizada a versão modificada UNOS proposta pela AASLD, um valor de 18 constitui uma indicação para tratamento.⁽¹⁴⁾ Os estudos iniciais sugeriam uma maior precisão diagnóstica na previsão dos *outcomes* aos vigésimo oitavo e nonagésimo dias, comparativamente com a FD, mas ainda requerem validação externa; por outro lado, os valores de *cut-off* necessitam de ser testados em populações diferentes das utilizadas no desenvolvimento dos mesmos *scores*.^(56, 57)

O *score* ABIC integra as variáveis idade, bilirrubina sérica, INR e creatinina sérica, que predizem de forma independente a mortalidade aos 90 dias, de acordo com uma análise multivariável de um estudo clínico realizado em Espanha. Este *score* permite a estratificação do risco de morte em baixo, moderado e alto, ao nonagésimo dia e ao ano, mas não fornece qualquer limiar para o início da CT e, portanto, não é utilizado na seleção de doentes para tratamento.⁽⁵⁸⁾

Permanece, assim, a controvérsia sobre qual o *score* mais útil na prática clínica, sendo sugerido que os *scores* MELD, GAHS, Lille e ABIC estarão ao mesmo nível.⁽⁵⁹⁾

Tabela 1. Scores de prognóstico da hepatite alcoólica ⁽³⁷⁾

Score	Cálculo			Interpretação	Observações	
Função discriminativa de Maddrey (FD)	FD = 4.6 (TP doente - TP referência) + Bilirrubina total (mg/dL)			Prognóstico pobre quando ≥32; Limiar para iniciar corticoterapia	Score mais antigo e mais utilizado Não considera função renal	
Model for End-Stage Liver Disease (MELD)	MELD = 3.8 x log (Bilirrubina (mg/dL)) + 11.2 x log(INR)+ 9.6 x log(Creatinina (mg/dL)) + 6.4			Prognóstico pobre quando ≥18	Desenhado para alocação a transplante hepático Igual performance à FD	
ABIC (Idade, bilirrubina, INR, creatinina)	ABIC= (Idade x 0.1) + (Bilirrubina sérica x 0.08) + (Creatinina sérica x 0.3) + (INR x 0.8)			Baixo risco≤6,71 6,71<Risco intermédio <9.0 Alto risco ≥9.0	Sem validade fora de Espanha Não identifica doentes que necessitem de corticoterapia	
Score de Glasgow da Hepatite Alcoólica (GAHS)	1	2	3	Prognóstico pobre quando >8 (calculado nos dias 1 e 7 de hospitalização)	Requer mais variáveis que os restantes scores	
	Idade	<50	≥50			-
	Leucócitos	<15	≥15			-
	Ureia (mmol/L)	<5	≥5			-
	INR	<1,5	1,5-2			>2
	Bilirrubina (mg/dL)	<7,3	7,4-14,6			>14,6

INR- International Normalized Ratio

TP- Tempo de protrombina

Enquanto os scores anteriores estabelecem prognóstico, o Modelo de Lille (ML) foi criado para estabelecer a resposta do doente à CT e decidir se a mesma deve ser interrompida nos doentes que não responderam a 7 dias de prednisolona, na dosagem de 40 mg/dia. O score combina a idade, insuficiência renal, albumina, TP, bilirrubina e evolução da bilirrubina ao sétimo dia e, quando combinados, são altamente preditivos da mortalidade aos 6 meses de seguimento. O ML tem sido validado e replicado repetidamente, e permite estratificar os doentes em respondedores completos, respondedores parciais ou não-respondedores.

O score pode variar entre 0 (a melhor pontuação) e 1 (morte iminente). Na publicação inicial, os doentes com score de Lille $< 0,45$ tinham uma sobrevivência aos 28 dias de 95% e aos 6 meses de 85%. Por outro lado, os doentes com score de Lille $\geq 0,45$ tinham uma sobrevivência de 25% aos 6 meses e não beneficiavam com a CT.⁽⁶⁰⁾ Num estudo subsequente, Mathurin e col. sugeriram que os doentes com score de Lille $< 0,56$ poderiam beneficiar com a prednisolona

enquanto os doentes com *score* de Lille $\geq 0,56$ (respondedores nulos) não beneficiariam de tal intervenção.⁽⁵²⁾

Tabela 2. O Modelo de Lille ⁽³⁷⁾

$\begin{aligned} \text{Score de Lille} = & 3.19 - 0.101 \times (\text{idade [anos]}) + 0.147 \times (\text{albumina dia 0 [g/L]}) \\ & + 0.0165 \times (\text{bilirrubina dia 1 [\mu mol/L]} - \text{bilirrubina dia 7 [\mu mol/L]}) - (0.206 \\ & \times \text{presença de insuficiência renal s/n}) - 0.0065 \times (\text{bilirrubina dia 0 [\mu mol/L]}) \\ & - 0.0096 \times \text{INR} \end{aligned}$
Permite estratificar os doentes com HA de acordo com a resposta à CT: respondedores completos (<i>Score</i> Lille $\leq 0,16$), respondedores parciais (<i>Score</i> Lille 0,16-0,56) e não-respondedores (<i>Score</i> Lille $\geq 0,56$)

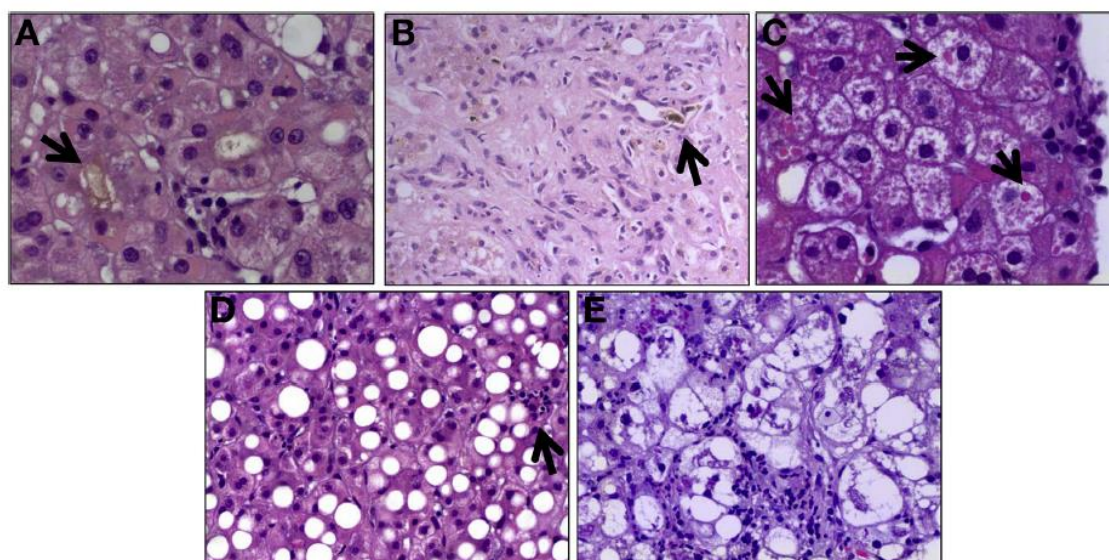
O ML, apesar de muito utilizado por hepatologistas, não está recomendado nas *guidelines* da AASLD, possivelmente devido ao facto de estas terem sido publicadas antes dos estudos mais recentes sobre este *score*.

Mais recentemente, foi criado o *score* histológico da hepatite alcoólica (AHHS), que utiliza 4 achados histológicos que predizem, de forma independente, a mortalidade ao nonagésimo dia. As variáveis utilizadas incluem o grau de fibrose, infiltração por polimorfonucleares, tipo de bilirrubinoestase e a presença de megamitocôndrias. De notar que a presença de infiltração marcada por polimorfonucleares e a presença de megamitocôndrias estão associadas, de forma independente, a um *outcome* mais favorável. Por outro lado, a presença de dano hepatocelular (presença de corpos de Mallory-Denk ou balonização dos hepatócitos) e a presença/ grau de esteatose não têm influência no prognóstico a curto prazo. O AHHS estratifica os doentes em 3 categorias de risco com diferentes *outcomes*: baixo (0-3 pontos), moderado (4-5 pontos) e alto (6-9 pontos), com sobrevida ao nonagésimo dia de 100%, 83% e 64%, respetivamente.⁽⁶¹⁾

Para além do prognóstico, este estudo revela que as características histológicas afetam os *outcomes* dos doentes e ajudam a estabelecer novas abordagens. Por exemplo, o achado da infiltração por polimorfonucleares está associado a um *outcome* mais favorável e sugere que o doente com inflamação ativa tem, provavelmente, maior potencial de regeneração e maior probabilidade de sobreviver ao episódio de HA. Assim, nesta população parece ser mais apropriado tentar melhorar a regeneração hepática em vez de bloquear a inflamação.⁽⁶¹⁾

Tabela 3. AHHS para estratificação de prognóstico na hepatite alcoólica ⁽⁶¹⁾

	Pontos
Grau de fibrose	
Sem fibrose ou fibrose portal	0
Fibrose expansiva	0
Fibrose com pontes ou cirrose	+3
Bilirrubinoestase	
Ausente	0
Apenas hepatocelular	0
Canalicular ou ductular	+1
Canalicular ou ductular mais hepatocelular	+2
Infiltração por polimorfonucleares	
Ausente/ Ligeira	+2
Severa	0
Megamitocôndria	
Ausente	+2
Presente	0

**Figura 5.** Achados histológicos incluídos no score histológico da hepatite alcoólica. (A) Bilirrubinoestase hepatocelular e canalicular (seta). (B) Bilirrubinoestase ductular (seta). (C) Megamitocôndria (setas). (D e E) Infiltração ligeira e severa por polimorfonucleares, respetivamente (seta). Coloração H&E ⁽⁶¹⁾

TRATAMENTO

Medidas gerais

A abstinência é a principal medida terapêutica nos doentes com HA. A cessação do consumo pode não impedir a persistência da HA, podendo até haver progressão para insuficiência hepática. Até ao momento, não existem ensaios clínicos que tenham investigado o efeito da abstinência na HA, mas todas as recomendações sugerem a cessação do consumo.^(5, 48)

Para além dos tratamentos específicos para a HA, o tratamento geral não difere daquele utilizado para a doença hepática descompensada. Existem *guidelines* para o tratamento da ascite, peritonite bacteriana espontânea e SHR.⁽⁶²⁾ A encefalopatia portossistêmica pode ser tratada com lactulose e antibióticos com efeitos locais no intestino, e possivelmente a rifaximina⁽⁶³⁾, apesar de não ter sido estudada a sua eficácia e segurança em doentes com HA. A terapêutica e profilaxia com antibióticos, quinolonas ou cefalosporinas de terceira geração, devem ser usadas dada a alta prevalência de infeções nos doentes com HA.

Muitos doentes com DHA significativa revelam um certo grau de malnutrição proteico-energética e deficiências de numerosos nutrientes⁽⁶⁴⁾, estando presente em quase todos os doentes com HA severa. Vários ensaios estudaram a eficácia da alimentação oral e nutrição entérica total (NET) em doentes com HA. Destes, existe um particularmente interessante de Cabré e col. que realça o potencial de uma terapêutica nutricional adequada. Neste estudo, os investigadores compararam a NET, durante 4 semanas, por sonda nasoduodenal com um aporte de 2000 kcal/dia vs. prednisolona 40 mg/dia em combinação com uma dieta oral contendo 2000 kcal/dia, em 71 doentes com HA severa. Durante o tratamento, a mortalidade entre os dois grupos foi semelhante, contudo, aos 12 meses a mortalidade foi maior no grupo que fez prednisolona, devido sobretudo a infeções. Os doentes com NET que sobreviveram ao primeiro mês, tiveram menor mortalidade do que o grupo de doentes tratados com CT (8% vs 37%).⁽⁶⁵⁾

Assim, a evidência derivada deste e de outros estudos, faz com que a *European Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ESPEN) recomende a utilização de suplementos nutricionais nos doentes com HA, dado que esta melhora o estado nutricional e a sobrevida em doentes gravemente desnutridos.⁽⁶⁶⁾ Por outro lado, a EASL refere que a combinação da CT com NET necessita ser melhor estudada.⁽⁵⁾

Corticoterapia

A utilização de CT é a intervenção terapêutica mais estudada nos doentes com HA e é o tratamento de primeira linha recomendado pelas *guidelines* da EASL e da AASLD.^(5, 48) No

entanto, numa meta-análise recente que incluiu 15 ensaios randomizados com um total de 721 doentes, os resultados globais foram inconsistentes, com apenas 3 estudos a reportar uma diminuição da mortalidade.⁽⁶⁷⁾ Contudo, a reanálise dos dados individuais dos 5 estudos mais recentes, demonstrou que a sobrevivência aos 28 dias era significativamente maior nos doentes tratados com CT do que nos não tratados (80% vs 66%). Estes estudos incluíam apenas doentes com HA severa definida por uma $FD \geq 32$ ou encefalopatia, e a diminuição da mortalidade foi predominantemente observada nos doentes classificados como respondedores ou respondedores parciais pelo modelo de Lille, confirmando o papel preditivo deste último *score*.⁽⁵²⁾

A dosagem ótima e o tipo de CT a utilizar não foram sistematicamente estabelecidos e os estudos são muito heterogêneos, mas tem sido sugerida a utilização de prednisolona, na dosagem de 40 mg/dia, por 28 dias, sendo posteriormente interrompida de forma gradual durante duas semanas. O ciclo completo de CT deverá ser apenas realizado naqueles doentes que mostrem resposta à CT, enquanto os doentes com *score* de Lille $> 0,45$ ao 7º dia provavelmente não apresentarão resposta à CT e desenvolverão, com maior probabilidade, efeitos adversos associados a esta terapêutica.^(5, 60) A interrupção é particularmente recomendada nos doentes identificados como respondedores nulos, com um *score* de Lille $> 0,56$.⁽⁵²⁾ Nos não-respondedores, a troca precoce para pentoxifilina ou o uso do sistema de recirculação de adsorventes moleculares (MARS) parece não alterar o *outcome*.⁽⁵⁾

Foi também sugerido que qualquer descida da bilirrubina sérica, uma semana após o início do tratamento, seria uma indicação de boa resposta à CT.⁽⁶⁸⁾ Este conceito foi reforçado com a proposta de que uma queda de 25% da bilirrubina, após uma semana de CT, seria um indicador de resposta mais reprodutível.⁽⁶⁹⁾

Existe um ensaio clínico a decorrer (www.stopah.com), com uma amostra de 1200 doentes do Reino Unido, que pretende responder definitivamente à questão de qual o benefício da CT ou pentoxifilina (ou ambos) no tratamento de doentes com HA severa.⁽⁷⁰⁾

As infeções são tradicionalmente consideradas contraindicações ao tratamento com CT dado haver a preocupação de que o risco de infeção aumente. Os doentes com HA são significativamente mais suscetíveis a infeções bacterianas e, por isso, deverão fazer rastreio de rotina para pneumonia, infeções do trato urinário, peritonite bacteriana espontânea e infeções dentárias.

Louvet e col. realizaram uma análise retrospectiva de 246 doentes, com diagnóstico histológico de HA e com $FD \geq 32$, que receberam tratamento com prednisolona e verificaram que a sobrevivência foi semelhante entre os doentes que tinham infeção prévia à CT e os que não tinham, sugerindo-se que a CT melhora a sobrevida na generalidade, podendo ser utilizada em doentes com infeção controlada e que esta não parece aumentar o risco de morte nos doentes que não respondem à prednisolona (Lille $\geq 0,45$).⁽⁷¹⁾

Antagonismo do TNF- α

O TNF- α é considerado o maior *trigger* da necroinflamação associada à ingestão de álcool e, por isso, a sua neutralização com anticorpos TNF- α é um conceito terapêutico atrativo. Neste contexto, os fármacos anti-TNF mais potentes - o infliximab e o etanercept - foram testados na HA. Relativamente ao infliximab, um anticorpo monoclonal anti-TNF, foi realizado um ensaio piloto em que se testou 5mg/kg de infliximab, em 20 doentes com diagnóstico histológico de HA e com uma $FD \geq 32$, com ou sem prednisolona, demonstrando boa tolerância e uma redução significativa dos níveis de citocinas e da média dos vários *scores* obtidos pela FD, ao vigésimo oitavo dia de tratamento, mas sem melhoria da mortalidade ou dos achados histológicos.⁽⁷²⁾

Se por um lado, dois estudos não randomizados subsequentes mostraram haver melhorias nos marcadores de disfunção hepática a seguir a uma dose única de 5mg/kg de infliximab^(73, 74), dois estudos mais recentes – tendo um sido interrompido pelos efeitos laterais – demonstraram existir uma taxa mais alta de infeções severas e maior mortalidade nos doentes tratados com infliximab, independentemente da dose, 5 ou 10 mg/kg, ou de ser administrado com ou sem CT.^(75, 76)

Foram obtidos os mesmos resultados decepcionantes com o etanercept, que é uma proteína de fusão do recetor p75 Fc do fator de necrose tumoral, que neutraliza o TNF solúvel. Foi realizado um ensaio piloto não controlado, com 13 doentes com HA definida por uma $FD > 15$, que mostrou uma sobrevivência de 92% ao primeiro mês.⁽⁷⁷⁾ Contudo, um ensaio randomizado subsequente realizado em 48 doentes com HA, demonstrou uma taxa de mortalidade significativamente superior aos 6 meses em doentes tratados com etanercept do que naqueles que receberam placebo (57,7% vs. 22,7%), sobretudo devido a sépsis e a insuficiência renal.⁽⁷⁸⁾ Desta forma, dado que não existe evidência suficiente que suporte um efeito benéfico claro destes fármacos, nenhuma recomendação internacional sugere a utilização de fármacos anti-TNF.⁽⁵⁾

A pentoxifilina, um inibidor não-seletivo da fosfodiesterase, foi inicialmente aprovado para o tratamento da claudicação intermitente. Também atua como agente anti-TNF e tem sido testado em vários ensaios, incluindo aqueles com doentes com HA. Duas meta-análises recentes, uma com 5 estudos⁽⁷⁹⁾ e outra com 10⁽⁸⁰⁾, concluíram que a pentoxifilina reduz o desenvolvimento de SHR, mas não a mortalidade a curto prazo. O seu benefício não está, aparentemente restrito aos doentes com HA; um grande estudo controlado e randomizado de 335 doentes com cirrose descompensada Child C, de várias etiologias, demonstrou uma diminuição significativa de complicações (infeções, insuficiência renal, encefalopatia hepática e hemorragia gastrointestinal) nos doentes tratados com pentoxifilina (vs. placebo). Contudo, assim como na HA, a pentoxifilina não diminui a mortalidade a curto prazo nos doentes com cirrose avançada.⁽⁸¹⁾

A pentoxifilina está recomendada pela EASL e pela AASLD como tratamento alternativo à prednisolona, quando esta estiver contra-indicada.^(5, 48)

A combinação da CT com a pentoxifilina foi estudada por Mathurin e col., tendo estes demonstrado uma sobrevida semelhante nos dois grupos, CT com a pentoxifilina vs. CT; no entanto, a incidência de SHR foi menos frequente no grupo que recebeu pentoxifilina, apesar de não ter significado estatístico.⁽⁸²⁾ Lebrech e col. corroboraram a ausência de benefício na combinação dos dois fármacos.⁽⁸¹⁾ Estes dados sugerem que a combinação de pentoxifilina e prednisolona não é mais eficaz do que a CT isoladamente, no tratamento da HA.

N-acetilcisteína

A N-acetilcisteína (NAC) é bem conhecida no tratamento da insuficiência hepática fulminante por intoxicação com paracetamol. Nas situações de insuficiência hepática não relacionada com a ingestão de paracetamol, aumenta a sobrevivência, sem necessidade de transplante. Dois estudos recentes testaram a eficácia da NAC em doentes com HA severa, baseados no conceito de que o consumo de grandes quantidades de álcool causa *stress* oxidativo e depleção de glutatona.⁽³⁷⁾ Moreno e col. realizaram um estudo randomizado, com 52 doentes, durante 2 semanas, em que testaram a administração de 100 mg/kg de peso corporal de NAC juntamente com NET adequada, comparativamente à administração isolada de NET.⁽⁸³⁾ Verificaram que a sobrevivência, os parâmetros de disfunção hepática e as taxas de infecção nos primeiro e sexto meses não foram diferentes entre os grupos, mas o estudo tinha pouco poder dado ter uma amostra pequena. O segundo estudo randomizado de doentes com HA severa definida por uma $FD \geq 32$ e com diagnóstico histológico, comparou a utilização de prednisolona 40 mg/dia e NAC em 50-150 mg/kg de peso corporal (n=85) com prednisolona 40 mg/dia isoladamente (n=89). A mortalidade aos terceiro e sexto meses não diminuiu significativamente no grupo com NAC e prednisolona, contudo a mortalidade foi significativamente menor ao primeiro mês (8% vs. 24%), devido sobretudo a uma menor taxa de incidência de SHR e de infeções no grupo com NAC e prednisolona.⁽⁸⁴⁾ Assim, a CT e NAC podem ter efeitos sinérgicos, mas a sua utilização carece de estudos adicionais para averiguar a duração e administração da NAC.⁽⁵⁾

Outras terapias

Têm sido estudadas muitas outras terapêuticas no tratamento da HA, mas nenhuma delas mostrou benefícios convincentes, incluindo ensaios com antioxidantes (vitamina E, silimarina e combinações de antioxidantes), antifibróticos (colchicina), promotores da regeneração hepática (insulina e o glucagon), fármacos anti-tiroídeos (propiltiouracilo), esteróides anabolizantes

(oxandrolona e testosterona), assim como bloqueadores dos canais de cálcio (amlodipina), lecitina polinsaturada e medicinas alternativas.⁽⁴⁸⁾

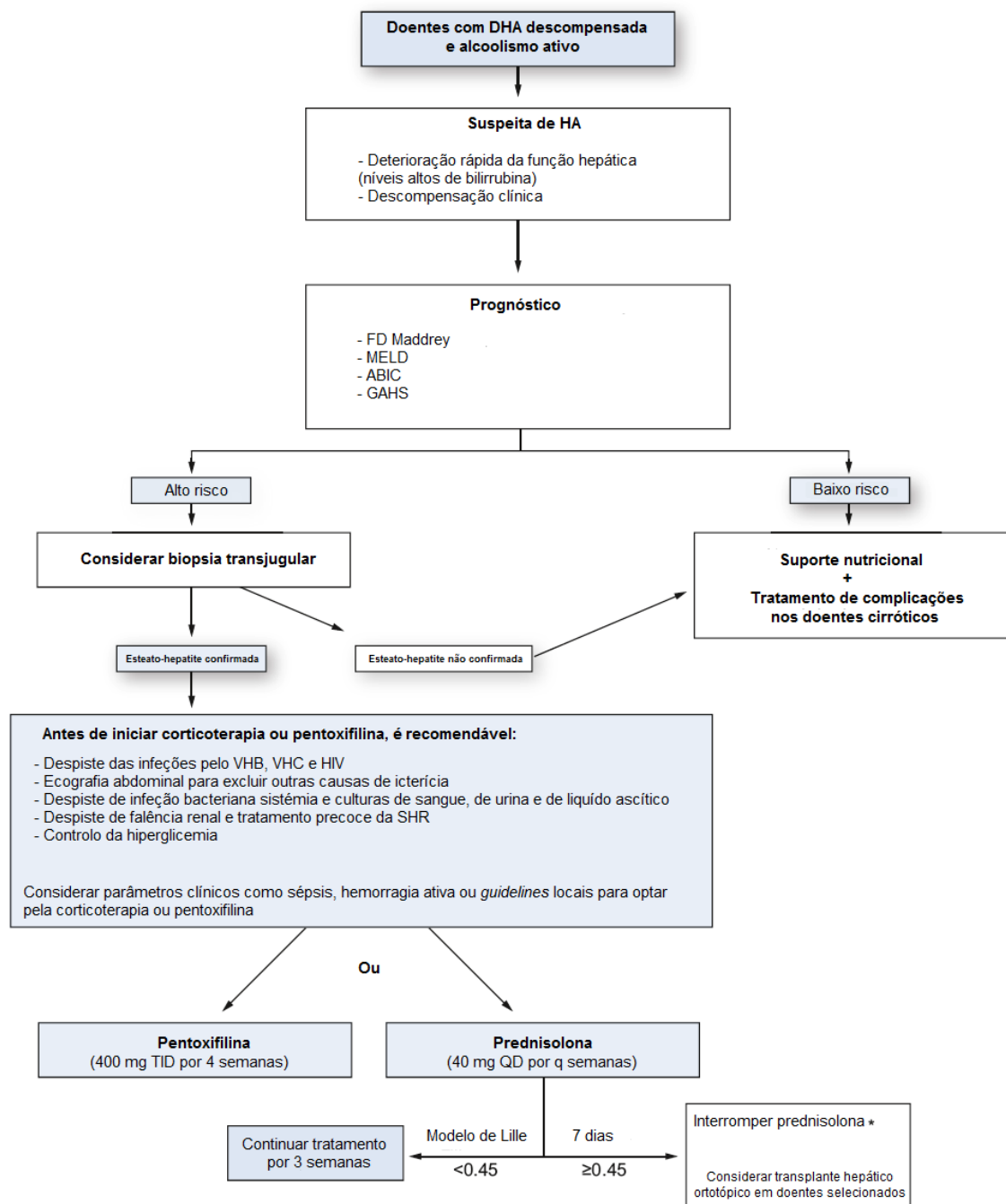
Não existem estudos randomizados que tenham avaliado os sistemas de suporte hepático, apesar de os estudos piloto referirem melhoria dos distúrbios circulatórios e dos parâmetros hepáticos e renais. Nenhum destes estudos tem uma amostra suficiente que permita retirar conclusões quanto à utilização destes dispositivos.⁽⁵⁾

Transplante hepático

A sobrevivência aos 6 meses de doentes que não respondem à prednisolona ($\text{Lille} \geq 0,45$) é aproximadamente 25%, com a maioria das mortes a ocorrerem nos primeiros 2 meses.⁽⁸⁵⁾

Em muitos países, os doentes com DHA descompensada só são colocados em lista ativa de transplante hepático após um período de abstinência de álcool de 6 meses. Esta premissa não pode, contudo, ser aplicada à maioria dos doentes com HA pois a maioria deles morrerá antes de alcançar este objetivo. Na maioria dos países, a HA ainda é considerada uma contraindicação para o transplante hepático, por razões apenas em parte, de natureza médica.⁽⁸⁶⁾ De facto, mais importante do que as considerações médicas é o contexto do alcoolismo e consequentemente, a baixa elegibilidade para o transplante hepático. Mas, de forma interessante, essas atitudes não prevalecem perante os indivíduos que necessitam de transplante devido a insuficiência hepática aguda por intoxicação com paracetamol, com propósitos suicidas, ou sobre aqueles que desenvolvem cirrose hepática descompensada devido a infeção crónica pelo VHC, transmitido pelo uso de drogas injetáveis. Um dos argumentos médicos contra o transplante hepático, em doentes com HA, é a alta prevalência de infeções graves neste grupo de doentes, facto que pode ser contornado antes da colocação em lista, perdendo assim relevância. Pelo contrário, um motivo para incluir estes doentes em lista de transplante é o facto das terapêuticas médicas, como a CT e suporte nutricional, apesar de disponíveis, serem eficazes apenas numa minoria. Desta forma, um estudo multicêntrico francês mostrou que o transplante hepático podia melhorar de forma significativa o *outcome* dos doentes que não responderam previamente à CT. Mathurin e col. selecionaram 26 doentes com HA severa, com um *score* de Lille médio de 0,88, indicando um alto risco de morte a curto prazo nos doentes que não respondem à CT.⁽⁸⁵⁾ A taxa de sobrevivência, aos 6 meses, foi maior nos doentes que receberam transplante precoce relativamente aos restantes (77% vs. 23%).

Assim, existem cada vez mais dados que sugerem que o transplante deve ser avaliado de forma prospetiva como procedimento de resgate nos doentes que não respondem à terapia médica e que irão certamente morrer.⁽⁸⁷⁾



*Um score de Lille $\geq 0,45$ indica os não-respondedores e aumenta o risco de infeção e morte. Nos não-respondedores, é recomendada a interrupção da CT, particularmente nos respondedores nulos (score de Lille $> 0,56$)

Figura 6. Algoritmo de tratamento da esteato-hepatite alcoólica.⁽⁵⁾

CONCLUSÃO

A HA é uma doença hepática inflamatória que normalmente ocorre após alguns anos do abuso de álcool. É uma condição ameaçadora da vida que requer tratamento hospitalar intensivo.

A maioria dos doentes apresenta-se com um episódio agudo, apesar de existir uma doença hepática alcoólica subjacente. Esta condição deve ser suspeitada naqueles que se apresentem com icterícia de instalação súbita, com história de consumo pesado de álcool e perfil bioquímico compatível. Dado que existe alguma variabilidade na forma de apresentação, o diagnóstico clínico é muitas vezes difícil, tornando-se essencial uma forte suspeição clínica e o recurso a exames laboratoriais. No entanto, ainda não dispomos de um marcador bioquímico suficientemente sensível e específico que permita fazer o diagnóstico de HA. Os exames de imagem não têm um papel relevante, assumindo algum interesse no diagnóstico diferencial. Já a biopsia permite fazer o diagnóstico definitivo, mas dado o seu caráter invasivo, está reservada a situações particulares. Atualmente, não existem alternativas não-invasivas à biopsia hepática.

Os scores de prognóstico permitem diferenciar doença ligeira/moderada da severa, com a última a exibir alta taxa de mortalidade a curto prazo e a requerer terapêutica específica. Os *cut-offs* que permitem fazer esta distinção são: $FD \geq 32$, $MELD > 18$ (ou 21, consoante os autores) e $GAHS > 9$.

A abstinência é um pré-requisito para um melhor prognóstico. Independentemente da severidade da doença, o tratamento inclui o suporte nutricional e a profilaxia da síndrome de abstinência, de infeções e da encefalopatia. A terapêutica médica, na HA severa, continua a ter alguns pontos controversos, assumindo a CT e a pentoxifilina um papel de destaque. Todas as outras terapêuticas são ainda controversas e carecem de mais estudos que comprovem a sua eficácia.

A resposta à terapêutica pode ser avaliada através da evolução da bilirrubina e pelo Modelo de Lille. Os respondedores deverão continuar a CT ou pentoxifilina por um período de 1 mês. Por outro lado, a terapêutica deve ser descontinuada nos não-respondedores, que terão maior risco de desenvolvimento de infeções relacionadas com a CT. Nestes, o prognóstico é extremamente reservado, dado não existirem medidas de resgate eficazes para este grupo. O transplante hepático, o único tratamento possível para estas situações, ainda é controverso pois estes doentes carecem de elegibilidade para esta alternativa. No futuro, o papel da transplantação hepática necessitará de particular atenção, nomeadamente nas considerações éticas e implicações logísticas potenciais nos centros de transplante.

Assim, o futuro passa pela identificação de novos alvos terapêuticos e, acima de tudo, por medidas de prevenção eficazes que visem reduzir o consumo excessivo de álcool.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Watson J, Tober G, Raistrick D, Mdege N, Dale V, Crosby H, et al. An alcohol-focused intervention versus a healthy living intervention for problem drinkers identified in a general hospital setting (ADAPTA): study protocol for a randomized, controlled pilot trial. *Trials* 2013;14:117
2. WHO. European status report on alcohol and health: World Health Organization. Regional Office for Europe; 2010
3. Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology* 2011;141(5):1572-85
4. Beckett AG, Livingstone AV, Hill KR. Acute alcoholic hepatitis. *Br Med J* 1961;2(5260):1113-9
5. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2012;57(2):399-420
6. Basra S, Anand BS. Definition, epidemiology and magnitude of alcoholic hepatitis. *World J Hepatol* 2011;3(5):108-13
7. Becker U, Deis A, Sorensen TI, Gronbaek M, Borch-Johnsen K, Muller CF, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996;23(5):1025-9
8. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997;25(1):108-11
9. Sandahl TD, Jepsen P, Thomsen KL, Vilstrup H. Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in Denmark 1999-2008: a nationwide population based cohort study. *J Hepatol* 2011;54(4):760-4
10. Paula H, Asrani SK, Boetticher NC, Pedersen R, Shah VH, Kim WR. Alcoholic liver disease-related mortality in the United States: 1980-2003. *Am J Gastroenterol* 2010;105(8):1782-7
11. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2009;360(26):2758-69
12. Fujimoto M, Uemura M, Kojima H, Ishii Y, Ann T, Sakurai S, et al. Prognostic factors in severe alcoholic liver injury. Nara Liver Study Group. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23(4 Suppl):33S-8S
13. You M, Fischer M, Deeg MA, Crabb DW. Ethanol induces fatty acid synthesis pathways by activation of sterol regulatory element-binding protein (SREBP). *J Biol Chem* 2002;277(32):29342-7
14. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105(1):14-32
15. Mandayam S, Jamal MM, Morgan TR. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 2004;24(3):217-32

16. Stinson FS, Grant BF, Dufour MC. The critical dimension of ethnicity in liver cirrhosis mortality statistics. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25(8):1181-7
17. Raynard B, Balian A, Fallik D, Capron F, Bedossa P, Chaput JC, et al. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology* 2002;35(3):635-8
18. Hatton J, Burton A, Nash H, Munn E, Burgoyne L, Sheron N. Drinking patterns, dependency and life-time drinking history in alcohol-related liver disease. *Addiction* 2009;104(4):587-92
19. Zakhari S, Li TK. Determinants of alcohol use and abuse: Impact of quantity and frequency patterns on liver disease. *Hepatology* 2007;46(6):2032-9
20. Becker U, Gronbaek M, Johansen D, Sorensen TI. Lower risk for alcohol-induced cirrhosis in wine drinkers. *Hepatology* 2002;35(4):868-75
21. Mendenhall CL, Anderson S, Weesner RE, Goldberg SJ, Crolic KA. Protein-calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. Veterans Administration Cooperative Study Group on Alcoholic Hepatitis. *Am J Med* 1984;76(2):211-22
22. Mendenhall C, Roselle GA, Gartside P, Moritz T. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: a reexamination of data from two Veterans Administration Cooperative Studies. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19(3):635-41
23. Leevy CM, Moroianu SA. Nutritional aspects of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2005;9(1):67-81
24. Kaprio J, Koskenvuo M, Langinvainio H, Romanov K, Sarna S, Rose RJ. Genetic influences on use and abuse of alcohol: a study of 5638 adult Finnish twin brothers. *Alcohol Clin Exp Res* 1987;11(4):349-56
25. Wilfred de Alwis NM, Day CP. Genetics of alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2007;27(1):44-54
26. Stickel F, Buch S, Lau K, Meyer zu Schwabedissen H, Berg T, Ridinger M, et al. Genetic variation in the PNPLA3 gene is associated with alcoholic liver injury in caucasians. *Hepatology* 2011;53(1):86-95
27. Siu L, Foont J, Wands JR. Hepatitis C virus and alcohol. *Semin Liver Dis* 2009;29(2):188-99
28. Kendrick SF, O'Boyle G, Mann J, Zeybel M, Palmer J, Jones DE, et al. Acetate, the key modulator of inflammatory responses in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2010;51(6):1988-97
29. Tatsukawa H, Fukaya Y, Frampton G, Martinez-Fuentes A, Suzuki K, Kuo TF, et al. Role of transglutaminase 2 in liver injury via cross-linking and silencing of transcription factor Sp1. *Gastroenterology* 2009;136(5):1783-95
30. Rao R. Endotoxemia and gut barrier dysfunction in alcoholic liver disease. *Hepatology* 2009;50(2):638-44

31. Hritz I, Mandrekar P, Velayudham A, Catalano D, Dolganiuc A, Kodys K, et al. The critical role of toll-like receptor (TLR) 4 in alcoholic liver disease is independent of the common TLR adapter MyD88. *Hepatology* 2008;48(4):1224-31
32. Cohen JI, Roychowdhury S, McMullen MR, Stavitsky AB, Nagy LE. Complement and alcoholic liver disease: role of C1q in the pathogenesis of ethanol-induced liver injury in mice. *Gastroenterology* 2010;139(2):664-74
33. Albano E, Vidali M. Immune mechanisms in alcoholic liver disease. *Genes Nutr* 2010;5(2):141-7
34. Lemmers A, Moreno C, Gustot T, Marechal R, Degre D, Demetter P, et al. The interleukin-17 pathway is involved in human alcoholic liver disease. *Hepatology* 2009;49(2):646-57
35. Joshi-Barve S, Barve SS, Amancherla K, Gobejishvili L, Hill D, Cave M, et al. Palmitic acid induces production of proinflammatory cytokine interleukin-8 from hepatocytes. *Hepatology* 2007;46(3):823-30
36. Maddrey WC. Alcoholic hepatitis: clinicopathologic features and therapy. *Semin Liver Dis* 1988;8(1):91-102
37. Stickel F, Seitz HK. Update on the management of alcoholic steatohepatitis. *J Gastrointest Liver Dis* 2013;22(2):189-97
38. McClain CJ, Barve SS, Barve A, Marsano L. Alcoholic liver disease and malnutrition. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35(5):815-20
39. Stickel F, Seitz HK. Alcoholic steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24(5):683-93
40. Levitsky J, Mailliard ME. Diagnosis and therapy of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 2004;24(3):233-47
41. Sohail U, Satapathy SK. Diagnosis and management of alcoholic hepatitis. *Clin Liver Dis* 2012;16(4):717-36
42. Nyblom H, Berggren U, Balldin J, Olsson R. High AST/ALT ratio may indicate advanced alcoholic liver disease rather than heavy drinking. *Alcohol* 2004;39(4):336-9
43. Katoonizadeh A, Laleman W, Verslype C, Wilmer A, Maleux G, Roskams T, et al. Early features of acute-on-chronic alcoholic liver failure: a prospective cohort study. *Gut* 2010;59(11):1561-9
44. Reynaud M, Schellenberg F, Loiseux-Meunier MN, Schwan R, Maradeix B, Planche F, et al. Objective diagnosis of alcohol abuse: compared values of carbohydrate-deficient transferrin (CDT), gamma-glutamyl transferase (GGT), and mean corpuscular volume (MCV). *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24(9):1414-9
45. Hardy T, Wells C, Kendrick S, Hudson M, Day CP, Burt AD, et al. White cell count and platelet count associate with histological alcoholic hepatitis in jaundiced harmful drinkers. *BMC Gastroenterol* 2013;13(1):55

46. Klatsky AL, Chartier D, Udaltsova N, Gronningen S, Brar S, Friedman GD, et al. Alcohol drinking and risk of hospitalization for heart failure with and without associated coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;96(3):346-51
47. Martin-Llahi M, Guevara M, Torre A, Fagundes C, Restuccia T, Gilabert R, et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2011;140(2):488-96
48. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ, Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver D, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010;51(1):307-28
49. Tannapfel A, Denk H, Dienes HP, Langner C, Schirmacher P, Trauner M, et al. Histopathological diagnosis of non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease. *Virchows Arch* 2011;458(5):511-23
50. Colli A, Massironi S, Faccioli P, Conte D. "Pseudotumoral" hepatic areas in acute alcoholic hepatitis: a computed tomography and histological study. *Am J Gastroenterol* 2005;100(4):831-6
51. Carithers RL, Jr., Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989;110(9):685-90
52. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011;60(2):255-60
53. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL, Jr., Mezey E, White RI, Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978;75(2):193-9
54. Forrest EH, Evans CD, Stewart S, Phillips M, Oo YH, McAvoy NC, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut* 2005;54(8):1174-9
55. Forrest EH, Morris AJ, Stewart S, Phillips M, Oo YH, Fisher NC, et al. The Glasgow alcoholic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids. *Gut* 2007;56(12):1743-6
56. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KV, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005;41(2):353-8
57. Srikureja W, Kyulo NL, Runyon BA, Hu KQ. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2005;42(5):700-6
58. Dominguez M, Rincon D, Abalde JG, Miquel R, Colmenero J, Bellot P, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103(11):2747-56

59. Sandahl TD, Jepsen P, Ott P, Vilstrup H. Validation of prognostic scores for clinical use in patients with alcoholic hepatitis. *Scand J Gastroenterol* 2011;46(9):1127-32
60. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007;45(6):1348-54
61. Altamirano J, Miquel R, Katoonizadeh A, Abraldes JG, Duarte-Rojo A, Louvet A, et al. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2014;146(5):1231-9
62. European Association for the Study of the L. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53(3):397-417
63. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362(12):1071-81
64. Stickel F, Hoehn B, Schuppan D, Seitz HK. Review article: Nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(4):357-73
65. Cabre E, Rodriguez-Iglesias P, Caballeria J, Quer JC, Sanchez-Lombrana JL, Pares A, et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology* 2000;32(1):36-42
66. Plauth M, Cabre E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr* 2006;25(2):285-94
67. Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, Thorlund K, Wetterslev J, Gluud C. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis--a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(12):1167-78
68. Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ, Carbonell N, Fartoux L, Serfaty L, et al. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Hepatology* 2003;38(6):1363-9
69. Morris JM, Forrest EH. Bilirubin response to corticosteroids in severe alcoholic hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17(7):759-62
70. Forrest E, Mellor J, Stanton L, Bowers M, Ryder P, Austin A, et al. Steroids or pentoxifylline for alcoholic hepatitis (STOPAH): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2013;14:262
71. Louvet A, Wartel F, Castel H, Dharancy S, Hollebecque A, Canva-Delcambre V, et al. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology* 2009;137(2):541-8

72. Spahr L, Rubbia-Brandt L, Frossard JL, Giostra E, Rougemont AL, Pugin J, et al. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled pilot study. *J Hepatol* 2002;37(4):448-55
73. Tilg H, Jalan R, Kaser A, Davies NA, Offner FA, Hodges SJ, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2003;38(4):419-25
74. Mookerjee RP, Sen S, Davies NA, Hodges SJ, Williams R, Jalan R. Tumour necrosis factor alpha is an important mediator of portal and systemic haemodynamic derangements in alcoholic hepatitis. *Gut* 2003;52(8):1182-7
75. Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, Mathurin P, Jouet P, Piquet MA, et al. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2004;39(5):1390-7
76. Sharma P, Kumar A, Sharma BC, Sarin SK. Infliximab monotherapy for severe alcoholic hepatitis and predictors of survival: an open label trial. *J Hepatol* 2009;50(3):584-91
77. Menon KV, Stadheim L, Kamath PS, Wiesner RH, Gores GJ, Peine CJ, et al. A pilot study of the safety and tolerability of etanercept in patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99(2):255-60
78. Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, Abrams GA, Patel T, Aqel B, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2008;135(6):1953-60
79. Whitfield K, Rambaldi A, Wetterslev J, Gluud C. Pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *The Cochrane Database Syst Rev* 2009(4):CD007339
80. Parker R, Armstrong MJ, Corbett C, Rowe IA, Houlihan DD. Systematic review: pentoxifylline for the treatment of severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37(9):845-54
81. Lebrech D, Thabut D, Oberti F, Perarnau JM, Condat B, Barraud H, et al. Pentoxifylline does not decrease short-term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2010;138(5):1755-62
82. Mathurin P, Louvet A, Duhamel A, Nahon P, Carbonell N, Boursier J, et al. Prednisolone with vs without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310(10):1033-41
83. Moreno C, Langlet P, Hittelet A, Lasser L, Degre D, Evrard S, et al. Enteral nutrition with or without N-acetylcysteine in the treatment of severe acute alcoholic hepatitis: a randomized multicenter controlled trial. *J Hepatol* 2010;53(6):1117-22
84. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, Benferhat S, Gorla O, Chatelain D, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365(19):1781-9

- 85.** Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365(19):1790-800
- 86.** Lucey MR. Is liver transplantation an appropriate treatment for acute alcoholic hepatitis? *J Hepatol* 2002;36(6):829-31
- 87.** Singal AK, Bashir H, Anand BS, Jampana SC, Singal V, Kuo YF. Outcomes after liver transplantation for alcoholic hepatitis are similar to alcoholic cirrhosis: exploratory analysis from the UNOS database. *Hepatology* 2012;55(5):1398-405